

## ⑪公開特許公報(A) 昭63-295515

⑫Int.Cl.  
A 61 K 37/54識別記号  
ACB府内整理番号  
8615-4C

⑬公開 昭和63年(1988)12月1日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑭発明の名称 腸溶性抗血液凝固・血栓溶解製剤

⑮特願 昭62-129551

⑯出願 昭62(1987)5月26日

⑰発明者 岡崎清高 栃木県宇都宮市東町1-3 皆藤ハイツ1の703

⑱発明者 原健次 栃木県宇都宮市氷室町1022-53

⑲出願人 花王株式会社 東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号

⑳代理人 弁理士 有賀三幸 外2名

## 明細書

## 1. 発明の名称

腸溶性抗血液凝固・血栓溶解製剤

## 2. 特許請求の範囲

1. プラスミノーゲンアクチベーター活性を有するプロテアーゼを有効成分とする腸溶性抗血液凝固・血栓溶解製剤。

## 3. 発明の詳細な説明

## 〔産業上の利用分野〕

本発明は経口によつて投与できる腸溶性抗血液凝固・血栓溶解製剤に関する。

## 〔従来の技術〕

血栓は、末梢動静脈血栓症、肺塞栓症、心筋梗塞症、冠動脈閉塞性症、脳血管閉塞性症、網膜動静脈血栓症をはじめとする種々の疾患の

原因因子として大きな問題となつている。現在の死亡率は癌、脳卒中、心疾患の順であるが、原因別にみると血栓が第1位である。

現在、血栓症の治療には、主にウロキナーゼを用いる線溶療法が行われている。そして、ウロキナーゼは、凍結乾燥したもの用時生理食塩水又はブドウ糖注射液等に溶解し、静脈注射又は点滴注射する方法によつて投与されている。

しかしながら、ウロキナーゼによる線溶療法は、①注射によるため厳格な医師の管理下に行わなければならないと共に患者に苦痛を与える、②バイロジエンによる副作用の発現、③大量投与により生ずるプラスミノーゲンの枯渇あるいはアンチプラスミンの増加による

一過性の血液凝固亢進、抗体の出現、④大量の遊離型プラスミノーゲンが活性化されることによる出血等の種々の問題点があつた。

## 〔発明が解決しようとする問題点〕

従つて、注射以外の簡単な方法で投与でき、しかも上記のよう副作用のない血栓症治療剤が所望されていた。

## 〔問題点を解決するための手段〕

斯かる実状において、本発明者は篠造研究を行つた結果、プラスミノーゲンアクチベーター活性を有するプロテアーゼが経口投与において優れた抗血液凝固及び血栓溶解作用を示すことを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、プラスミノーゲンアクチベーター活性を有するプロテアーゼを有

経口投与で25タブ以上であり、種々の腸溶性経口投与製剤、例えば錠剤、顆粒剤、カプセル剤等の剤形で投与することができる。この中でもアクリル酸エチル・メタアクリル酸共重合物、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット(HPMCAS)等でコーティングした腸溶性カプセル製剤として投与するのが好ましい。投与量は、疾患の程度によつても異なるが、成人において1日当たり150,000~200,000クロキナーゼユニット(100,000~140,000 CTAユニット)を1回又は数回に分けて経口投与するのが好ましい。

## 〔作用〕

本発明のプラスミノーゲンアクチベーター

効成分とする腸溶性抗血液凝固・血栓溶解製剤を提供するものである。

本発明において、プラスミノーゲンアクチベーター活性とはレーピログルタミルグリシルーレーアルギニル- $\alpha$ -ニトロアニリド塩酸塩に対する加水分解能力を指称するものであり、プラスミノーゲンアクチベーター活性を有するプロテアーゼとしては、クロキナーゼタイプ・プラスミノーゲンアクチベーター(クロウロキナーゼ)、組織プラスミノーゲンアクチベーター、トリプシン、カリクリン、トロンビン、プロメライン等が挙げられる。

斯かるプロテアーゼの毒性( $LD_{50}$ )は、ラットの腹腔内投与で5タブ以上、ラットの

活性を有するプロテアーゼの経口投与における血液凝固時間の延長及び血栓溶解作用のメカニズムは未だ解明されていないが、当該プロテアーゼが腸管から吸収される量は極めて微量であることから、当該プロテアーゼが生体を刺激してホルモン様の作用を示し、血液凝固の抑制及び血栓溶解を行うものと推測される。

## 〔発明の効果〕

本発明のプラスミノーゲンアクチベーター活性を有するプロテアーゼは経口投与において優れた抗血液凝固及び血栓溶解作用を示すので投与が容易であり、しかも低毒性で副作用も少ないという種々の利点を有する。

## 〔実施例〕

次に実施例を挙げて説明する。

尚実施例においてプラスミノーゲンアクチベーター活性は次の方法によつて測定した。

ウロキナーゼの人工基質であるL-ピログルタミルグリシル-L-アルギニル-L-ニトロアニリド塩酸塩(S-2444, 第一化学薬品社製)(2ミリモル/ml)50μlを0.1Mリン酸緩衝液(pH7.2)950μlに加え、次いでプロテアーゼ(2mg/ml)10μl及びウロキナーゼ(コントロール)10μlを加えて、37℃で2時間インキュベートする。これに12%トリクロル酢酸(生化学用、和光純業工業社製TCA)を加えて反応を停止させ、405nmの吸光度を測定する。活性単位はOD<sub>405</sub>=0.05が0.3ナノモル/mlに相当し、こ

麻酔下、1日当たり1カプセルずつカニューレーションによつて投与した。投与1日後に、上記と同様にして採血し、スロンボエラストグラムから各パラメーターを求め、プロナーゼ投与前後の各パラメーターを比較した。その結果は第1図のとおりであり、本発明の効果が確認された。

#### 実施例2

実施例1と同様にしてプロナーゼ投与0～3日後の家兔心臓より、3.8%クエン酸ナトリウム2mlを入れたプラスチック製注射器に血液18mlを採血し、静かに混和後、室温にて、800回転、15分で多血小板血漿を探取し、更に1500回転、30分にて血小板を分離し、該血小板を30万/μlになるように

これが40CTAユニット/mlのウロキナーゼに相当するので、これに基いて比活性を求めた。

#### 実施例1

体重2.5～3kgの雄性家兎(n=5)を使用し、その心臓より血液2mlを3回採血し、その400μlずつを4つに分けてクロントトレーサー(エルマ社製)のキュベットに入れ、測定した。得られたスロンボエラストグラムから、M<sub>a</sub>:最大振幅、R:緩固時間、K:反応時間、M<sub>e</sub>:最大弹性度を求め、4回の平均値で示した。

プロナーゼ(科研製薬社製)を177,000U/カプセルになるように充填した腸溶性カプセル剤(カプセル剤皮はHPMCASを用いて信越化学工業で作成したもの)を、上記家兎に無

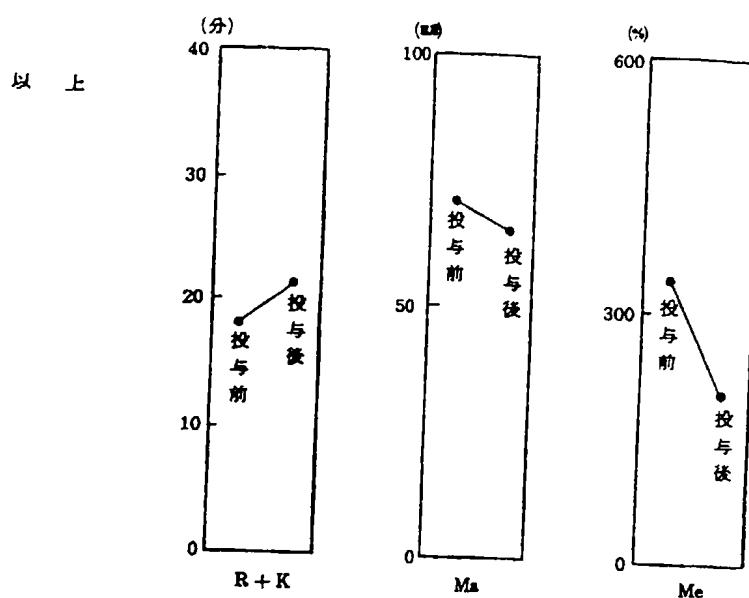
Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup> free Tyrode液に浮遊させた。この浮遊液500μlを血小板凝集計(Sineco社製: DP-247E)のキュベット内に入れ、37℃にてリストセチン(Lundbeck社製)50μlを加え、5分後にその反応液20μlをインドメタシン20μMを含む4℃に保つたRIAバッファー(RIAとしては小野薬品製抗血清を用いた)800μlに加え、10<sup>6</sup>個血小板当たり産生されるトロンボキサンB<sub>2</sub>(血小板活性化の指標の1つである)量をng単位で測定した。その結果は第2図のとおりであり、プロナーゼ投与によりトロンボキサンB<sub>2</sub>は減少した。

#### 4. 図面の簡単な説明

第1図はプロナーゼ投与の前後におけるス

ロンガエラストグラムの各パラメーターの変化を示す図であり、第2図はプロナーゼ投与におけるトロンボキサンB<sub>2</sub>の変化を示す図である。

第1図



出願人 花王株式会社  
代理人 弁理士 有賀三幸  
弁理士 高野登志雄  
弁理士 小野信夫

第2図

